

Année 1969

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

N°
1017

Daniel SCHMIDT - Né le 18 Avril 1942 à NANCY (54)

Présentée et soutenue publiquement le _____ 1969

A PROPOS D'UN CAS DE MALADIE DE KAHLER

DE LONGUE DURÉE

Président : M. M-F. JAYLE , Professeur de BIOCHIMIE MÉDICALE

Editée par : Ateliers d'Arts Graphiques - 33 - Saint-Aubin-de-Médoc

Année 1969

N°

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'état)

PAR

Daniel SCHMIDT - Né le 18 Avril 1942 à NANCY (54)

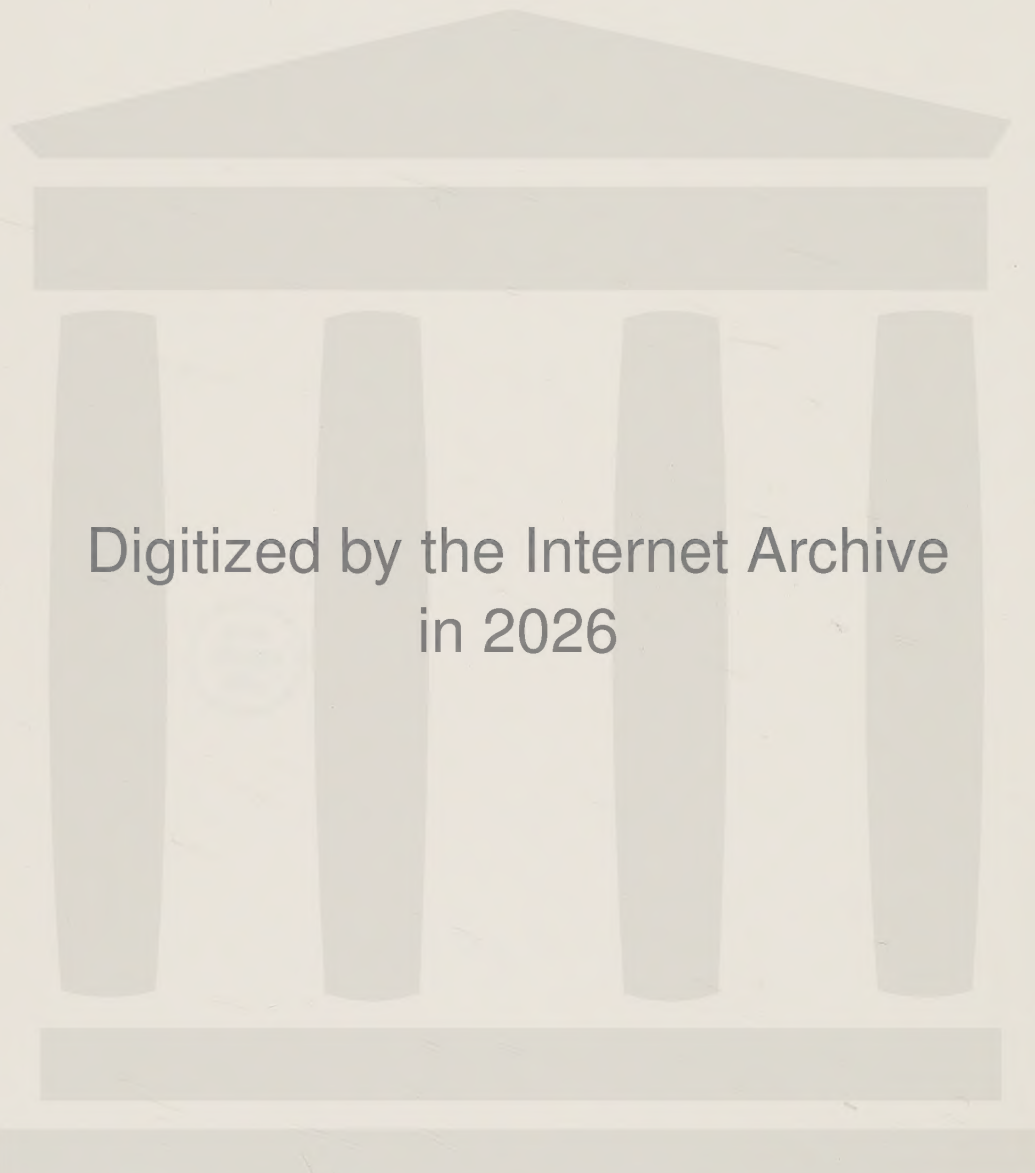
Présentée et soutenue publiquement le 1969

A PROPOS D'UN CAS DE MALADIE DE KAHLER
DE LONGUE DURÉE

Président : M. M-F. JAYLE , Professeur de BIOCHIMIE MÉDICALE

Editée par : Ateliers d'Arts Graphiques - 33 - Saint-Aubin-de-Médoc





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552201_0023

1.3.1968

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H), BERNARD (E), BINET (L),
BULLIARD (H), CATHALA (J), CHABROL (E), CHAILLEY-BERT (P),
CHEYMOL (J), COSTE (F), DEBRE (R), DECHAUME (M), GALLIARD (H),
GAUDARD D'ALLAINES (F de), GENNES (L de), GIROUD (A), HAZARD (R),
HEUYER (G), LACOMME (M), LAMY (M), LAROCHE (G), LELONG (M),
LEVY (Melle J), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MADURO (R), MARCHAL (G),
MATHIEU (P), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), PASTEUR
VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J),
RENARD (G), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L), TURPIN (R)
VERNE (J).

DOYEN.....Georges BROUET
1er assesseur....Daniel BARGETON
2ème assesseur...Jean GOSSET

A - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie.....	DELMAS (A)
-	HUARD (P)
à titre personnel.....	CABROL (Ch.)
- -	OLIVIER (G)
Anatomie et Cytologie pathologiques.....	DELARUE (J)
à titre personnel.....	NEZELOF (Ch.)
- -	ORCEL (L)
Biochimie médicale.....	JAYLE (M-F)
- -	DESGREZ (P)
- -	POLONOVSKI (J)
Chimie pathologique.....	SCHAPIRA (G)
à titre personnel.....	CARTIER (P)
- -	DREYFUS (J-Cl)
Biologie médicale (à titre personnel).....	BOURLIERE (F)
- -	HARTMANN (L)

Biophysique médicale.....	BUGNARD (L)
- -	DJOURNO (A)
- -	DOGNON (A)
à titre personnel.....	KELLERSHOHN (L)
- -	GOUGEROT (L)
- -	ROUCAYROL (J-C1)
Cancérologie expérimentale.....	MATHE (G)
Génétique fondamentale.....	LEJEUNE (J)
Histologie et Embryologie.....	GOUJARD (R)
- -	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
à titre personnel.....	RACADOT (J)
Microbiologie.....	FASQUELLE (R)
Bactériologie et Virologie.....	TOURNIER (P)
à titre personnel.....	BARBIER (P)
Parasitologie.....	LARIVIERE (M)
Pathologie expérimentale et comparée...	MERKLEN (F-P)
à titre personnel.....	LOEPER (J)
Pharmacologie.....	BOISSIER (J-R)
-	LECHAT (P)
Physiologie.....	BARGETON (D)
-	MALMEJAC (J)
-	PARROT (J)
à titre personnel.....	DEJOURS (P)
Physiologie et biologie appliquée aux sports.....	SCHERRER (J)

B - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1° M é d e c i n e

Biologie médicale.....	FAUVERT (R)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie.....	COURY (Ch)
Hygiène et Médecine préventive.....	BOYER (J)
Médecine du Travail.....	DESOILLE (H)

Médecine légale, droit médical et déontologie.....	DEROBERT (L)
Pathologie exotique.....	BRUMPT (L-C)
Pathologie médicale.....	BUGE (A)
- - -	BRICAIRE (H)
- - -	CORNET (A)
- - -	HOUSSET (E)
- - -	LAROCHE (Cl)
à titre personnel.....	AZERAD (E)
- - -	BOUR (H)
- - -	BROCARD (H)
- - -	CAROLI (J)
- - -	FACQUET (J)
- - -	LAMBLING (A)
- - -	LAUNAY (Cl)
- - -	PAYET (M)
- - -	PERRAULT (M)
- - -	SIGUIER (F)
- - -	WORMS (R)
- - -	BOUVIER (J)
Pathologie respiratoire.....	TURIAF (J)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P)
Thérapeutique.....	LAMOTTE (M)
Thérapeutique appliquée.....	MARCHE (J)
Chaires de Cliniques :	
Clinique cardiologique (Boucicaut)...	LENEGRE (J)
- - - (Broussais)...	SOULIE (P)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis).....	DEGOS (R)
Clinique endocrinologique (Pitié)....	DECOURT (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).....	MOLLARET (P)
à titre personnel.....	BASTIN (R)

Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)...	DELAY (J)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)....	PICHOT (P)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière).....	CASTAIGNE (P)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
à titre personnel.....	LHERMITTE (F)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière).....	MICHAUD (L)
Clinique des maladies du sang (Broussais).....	BERNARD (J)
à titre personnel (hématologie).....	ANDRE (R)
-	BOUSSER (J)
-	DREYFUS (B)
(Bicêtre.....	DEPARIS (M)
(Broussais.....	MILLIEZ (P)
(Cochin.....	PEQUIGNOT (H)
Cliniques médicales Hôtel-Dieu.....	BARIETY (M)
(Pitié.....	DREYFUS (G)
(Saint-Antoine.....	BOUDIN (G)
(-	CONTE (M)
(-	KOURILSKY (R)
Clinique médicale propédeutique Broussais.....	JUSTIN-BESANCON (L)
Clinique thérapeutique médicale Saint-Antoine.....	LEMAIRE (A)
Clinique et Séméiologie médicales Antoine-Chantin.....	DOMART (A)
Séméiologie médicale Lariboisière.....	BOUVRAIN (Y)
Pitié.....	RAMBERT (P)
Rothschild.....	WOLFROMM (R)

Clinique d'Hydrologie et de Climatologie. Bichat.....	DEBRAY (Ch.)
à titre personnel.....	GIBERTON (A)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques Hôtel-Dieu.....	DEROT (M)
Clinique néphrologique Necker.....	HAMBURGER (J)
à titre personnel.....	RICHET (G)
- -	CROSNIER (J)
Clinique de Génétique médicale Enfants-Malades.....	ROYER (P)
Clinique des maladies des enfants Enfants-Malades.....	MOZZICONACCI (P)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale Enfants-Malades.....	MARIE (J)
Clinique de pédiatrie Trousseau.....	BRISAUD (H)
à titre personnel.....	LESOBRE (R)
Clinique de pédiatrie et de puéricul- ture Saint-Vincent-de-Paul..	THIEFFRY (S)
Hygiène et Clinique de la première enfance Trousseau.....	LAPLANE (R)
à titre personnel.....	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie Laennec.....	BROUET (G)
à titre personnel.....	KREIS (B)
- -	MEYER (A)
Clinique de rééducation motrice.....	GROSSIORD (A)
Electroradiologie.....	LEDOUX-LEBARD (M)
-	LEFEBVRE (J)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H)
à titre personnel.....	FISCHGOLD (H)
- -	TUBIANA (M)
- -	CHERIGIE (E)

Clinique de rhumatologie médicale et sociale	Cochin.....	DELBARRE (F)
Clinique rhumatologique	Lariboisière.....	SEZE (S de)
Clinique toxicologique	Fernand-Widal.....	GAULTIER (M)

2° C h i r u r g i e

Anesthésiologie.....	VOURC'H (G)
Pathologie chirurgicale.....	LAURENCE (G)
- -	KUSS (R)
- -	N...
- à titre personnel.....	RAMADIER (J)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	MONSAINGEON (A)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique	Gustave-Roussy.....	DENOIX (P)
Clinique Carcinologique chirurgicale	Necker.....	REDON (H)
- à titre personnel.....		BREHANT (J)
Cliniques chirurgicales	(Beaujon.....	LORTAT-JACOB (J-L)
	(-	BAUMANN (J)
	(Cochin.....	LEGER (L)
	(Hôtel-Dieu.....	PATEL (J)
	(Saint-Antoine.....	GOSSET (J)
	(Salpêtrière.....	SICARD (A)
	(Tenon.....	OLIVIER (Cl)
	(.....	
Clinique thérapeutique chirurgicale	Vaugirard.....	ROUX (M)
Séméiologie et clinique chirurgicales	Broussais.....	POILLEUX (F)
	Saint-Louis.....	DEBEYRE (J)

Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	Cochin.....	MERLE D'AUBIGNE (R)
-	Foch.....	PADOVANI (P)
-	Beaujon.....	CAUCHOIX (J)
Clinique traumatologique et orthopédique	Raymond-Poincaré	JUDET (R)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	Enfants-Malades.	FEVRE (M)
-	à titre personnel....	CHIGOT (P-L)
Clinique de chirurgie cardio-vascu- laire	Broussais.....	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique	Laennec.....	MATHEY (J)
-	à titre personnel....	GAUDART D'ALLAINES (C de)
Clinique chirurgicale et gynécologique	Broca.....	HUGUIER (J)
Clinique obstétricale	Baudelocque.....	LEPAGE (F)
-	Saint-Antoine...	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique	Port-Royal.....	VARANGOT (J)
Clinique de neuro-chirurgie	Pitié.....	DAVID (M)
-	à titre personnel....	LEBEAU (J)
Clinique ophtalmologique	Cochin.....	BREGEAT (P)
-	Hôtel-Dieu.....	OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	Lariboisière....	AUBRY (M)
Clinique stomatologique	Salpêtrière.....	CERNEA (P)
Clinique urologique	Cochin.....	ABOULKER (P)
-	Necker.....	COUVELAIRE (R)

C - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie.....	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique.....	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie.....	CHRISTOL (D)
Bactériologie.....	LE MINOR (L)
	(CARTIER (P)
Biochimie médicale.....	(GONNARD (P)
	(NORDMANN (J)
Chirurgie.....	CERBONNET (G)
	(BESSIS (M)
Hématologie.....	(BILSKI-PASQUIER (G)
	(BLANCHER (G)
Hygiène.....	(CORRE-HURST (Mme L)
	(CECCAL (P)
Médecine légale.....	(HADENGUE (A)
	(FOURNIER (E)
Médecine générale.....	AUSSANNAIRE (M)
Maladies infectieuses.....	DUPONT (V)
Neuro-psychiatrie.....	TARDIEU (G)
Pédiatrie.....	ROSSIER (A)
	(COURSAGET (G)
Physique médicale.....	(GREMY (F)
	(PELLERIN (P)
	(DURAND (J)
Physiologie.....	(GIRARD (Fr)
	(HUGELIN (A)
Stomatologie.....	CHAPUT (Mme A)
Pharmacologie.....	SCHMITT (H)

D - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Pathologie chirurgicale.....	RUDLER (J) Pr.s.ch.
------------------------------	---------------------

E - PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie.....	MORICARD (R)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D)
Néphrologie.....	MAXWELL (M)

Secrétaire général de la Faculté.....	M.LENA (J)
Conseiller administratif.....	Melle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la	(
Bibliothèque.	(
Conservateur du Musée d'Histoire	(M.le Dr HAHN (A)
de la Médecine	(
	(Mme FORGET (F)
	(Melle DUMAITRE (P)
Conservateurs.....	(Melle LAURENT (H)
	(Melle LE NOIR (G)
	(Mme CONTET (J)
	(Melle DUROZOY (M-F)
Bibliothécaires.....	(Melle ROBERGE (D)
	(Melle LE QUANG LINH(G)
	(Melle REUGE (M)

A mes Parents

A ma Femme

A ma Famille et à ma Belle-Famille

A mes Amis

A Monsieur le Professeur JAYLE

Professeur de Biochimie Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris,

qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de notre thèse.

Nous le prions de trouver ici le
témoignage de notre admiration
respectueuse et de notre vive gratitude.

A Monsieur le Docteur GALMICHE

Chef du service de Rhumatologie à
l'Hôpital de Neuilly,

qui nous a inspiré ce travail et nous
a aidé de ses conseils.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer
notre reconnaissance pour l'intérêt
qu'il nous a toujours accordé.

A Monsieur le Professeur BAUMANN

Professeur de Clinique Chirurgicale à
la Faculté de Médecine de Paris,
Chirurgien des Hôpitaux,
Membre de l'Académie de Chirurgie,

qui nous a fait l'honneur de nous
accueillir dans son service et
bénéficier de son enseignement.

Qu'il soit assuré de notre profonde
admiration et de nos respectueux
sentiments.

A Monsieur le Docteur HENNETIER

Chef de Clinique Chirurgicale,

qui nous a honoré de son amitié et fait
bénéficier de son remarquable enseignement.

A Madame le Docteur DANON

qui a bien voulu nous aider de ses conseils.
Avec nos remerciements et notre sincère
reconnaissance.

A nos Maîtres :

Monsieur le Professeur THOYER-ROZAT

Monsieur le Docteur VARAY

Monsieur le Docteur JOUSSAUME

Notre reconnaissance profonde pour leur
précieux enseignement.

P L A N

I. INTRODUCTION

II. RESUME DES CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LES DYSPROTEINEMIES

III. EXPOSE DE L'OBSERVATION

A. Histoire clinique

B. Compte rendu anatomo-pathologique

IV. DISCUSSION

V. CONCLUSIONS

ICONOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

La Maladie de Kahler, affection du sujet âgé et plus particulièrement de l'homme, revêt dans la plupart des cas une symptomatologie osseuse bien caractéristique dont les aspects radiologiques sont bien connus. Bien connus également sont les aspects biologiques et notamment électrophorétiques.

Le but de notre travail est de montrer que certains cas peuvent sortir du cadre nosologique habituellement décrit, et qu'alors, même en présence d'un tracé électrophorétique typique, avec présence d'une immunoglobuline anormale, il n'est pas toujours facile au début d'affirmer le diagnostic de myélôme.

R E S U M E D E S C O N N A I S S A N C E S A C T U E L L E S

S U R L A

M A L A D I E D E K A H L E R

DEFINITION

La Maladie de Kahler est une affection maligne du système hématopoïétique, caractérisée par une prolifération anormale des éléments de la lignée plasmocytaire dans la moelle osseuse.

HISTORIQUE

En 1845, Mc.INTYRE et WATSON associent l'existence d'une urine riche en "matières animales" à une fragilité osseuse particulière.

Peu après, Sir Henry BENCE-JONES confirme l'abondance de cette protéinurie et en précise les caractères physico-chimiques : en particulier sa thermolabilité.

En 1873, RUTISKY décrit les tumeurs osseuses et crée le terme de myélôme multiple.

En 1889, KAHLER fait la synthèse des différentes découvertes et donne la première description d'ensemble de la maladie.

Les progrès techniques en matière médicale permettront ultérieurement d'en approfondir les différents aspects, successivement : radiologiques, cytologiques (WALGREN), biochimiques (MAGNUS LEVY), et immunologiques (DELBARRE et SOULIER).

ETIOLOGIE. FREQUENCE

L'étiologie de la maladie est encore mal élucidée, on pense actuellement à des anomalies chromosomiques.

La fréquence est plus grande chez l'homme (65 % des cas) après 40 ans (80 à 95 % des cas), et il faut souligner qu'il n'en a jamais été rencontré chez l'enfant.

SIGNES CLINIQUES

Dans sa forme typique, la maladie associe :

- des DOULEURS, (60 à 90 % des cas),
constituant un signe précoce, elles sont d'intensité variable, diffuses, erratiques ou fixes, localisées essentiellement au rachis et au thorax, et réalisent un syndrome, soit franchement osseux, soit névralgique : sciatique, cruralgie, ou algie de type radiculaire.
On peut également parfois rencontrer des tuméfactions articulaires douloureuses d'interprétation incertaine.
- des FRACTURES SPONTANÉES, (10 à 20 % des cas),
siégeant le plus fréquemment au niveau des vertèbres, et souvent alors cliniquement muettes (découverte radiologique).
- des TUMEURS, (10 à 20 % des cas),
osseuses ou extra-osseuses, elles sont caractérisées par leur multiplicité et leur siège : au niveau du sternum, de la clavicule, des vertèbres, du crâne. Elles sont de

volume modéré, élastiques à la palpation, et donnent au toucher une sensation de "crépitation en coquille d'oeuf" ou de "crépitation parcheminée",

- des PARALYSIES,

dues à des tumeurs de voisinage, elles peuvent réaliser : soit une paraplégie par compression médullaire qui apparaît après une douleur dans un territoire radiculaire donné et se situant alors à ce niveau,

soit, plus rarement, une atteinte de type multinévritique des nerfs crâniens et des nerfs périphériques,

- de la FIEVRE,

qui peut revêtir n'importe quelle forme.

De nombreux autres signes peuvent être rencontrés que nous verrons en étudiant les formes cliniques.

SIGNES RADIOLOGIQUES

L'absence complète de signes radiologiques se rencontre dans 10 à 15 % des cas.

En dehors de ceux-ci, on peut observer trois types d'images :

soit des LACUNES, multiples, taillées à l'emporte-pièce, sans condensation périphérique ni réaction périostée, soit une DECALCIFICATION, diffuse ou en plages, sans géodes véritables (myélomatose décalcifiante diffuse de Weissembach et Lièvre),

soit, enfin, des FRACTURES, siégeant surtout au niveau du rachis, qui sont responsables des tassements vertébraux observés, l'interligne discal étant généralement respecté.

SIGNES BIOLOGIQUES

Dans les URINES,
il existe dans 85 à 95 % des cas une PROTEINURIE :
parfois isolée, elle peut être modeste ou massive. Dans
la moitié des cas elle répond aux critères de thermosolu-
bilité définis par Bence-Jones, c'est-à-dire qu'elle pré-
cipite entre 40° et 60° centigrades, se redissout à l'ébul-
lition et précipite à nouveau, à froid, si le pH est compris
entre 5 et 7.

A doses abondantes, cette protéinurie, ou ALBUMOSURIE
de Bence-Jones, est spécifique de la maladie de Kahler.
L'électrophorèse des urines présente un aspect très évoca-
teur : toutes les protéines migrent dans la zone des bêta
et des gamma-globulines et on retrouve le caractère d'ho-
mogénéité électrophorétique comme en témoigne le pic étroit,
tandis que l'albumine est très diminuée, voire absente,
contrairement au cas des protéinuries banales.

Dans le SANG,
l'hémogramme met en évidence :
une ANEMIE fréquente, précoce, généralement modérée, mais
aussi parfois considérable, normocytaire, qui est due, soit
à une hypoplasie médullaire, soit à une hyperhémolyse, mais
rarement à des auto-anticorps,
une LEUCOPENIE inconstante,
une PLASMOCYTOSE surtout, dans 10 à 30 % des cas, faite
d'éléments normaux ou pathologiques.
La VITESSE DE SEDIMENTATION est toujours accélérée, souvent

supérieure à 100 à la première heure, associée au phénomène des hématies en rouleaux.

Les PROTIDES TOTAUX sont toujours élevés du fait de l'hyperglobulinémie et très évocateurs du diagnostic lorsqu'ils dépassent 90 grammes par litre (50 % des cas). L'ELECTROPHORESE du SERUM, examen fondamental, présente des anomalies dans 80 à 90 % des cas :

En veine liquide, par la méthode de Tisélius, ou sur papier chromatographique, on peut voir deux taches denses et bien limitées, correspondant à une globuline anormale qui s'apparente le plus souvent aux gamma-globulines, parfois aux bêta-globulines, rarement aux alpha-globulines.

Une autre méthode plus discriminative, mise au point par SMITIES en 1955, l'électrophorèse en gel d'amidon, confirme les résultats précédents et différencie les types gamma rapides des types lents en mettant en évidence une ou plusieurs bandes anormales dans le secteur des bêta et des alpha-globulines. Dans certains cas, elle permet d'objectiver l'effondrement des gamma-globulines normales.

Mais l'examen le plus important, qui précise le type exact du myélôme reste l'IMMUNOELECTROPHORESE, méthode développée par GRABAR et WILLIAMS en 1953 à partir de l'électrophorèse en gélose, en faisant intervenir l'action d'un sérum de cheval anti-sérum humain normal : on obtient ainsi des lignes de précipitation variables selon le type de sérum utilisé.

Actuellement on utilise surtout la microméthode de SCHEIDEGGER sur lame.

L'anomalie le plus fréquemment observée consiste en un renforcement localisé et en un élargissement de la ligne correspondant aux gamma-globulines.

C'est une méthode sensible, à répéter au moindre doute.

Un autre examen, au moins aussi important, et facile à réaliser par ponction sternale ou de la crête iliaque, est le MYELOGRAMME, que l'on répètera en cas d'échec.

Dans 90 % des cas il donne la clef du diagnostic en montrant une prolifération plasmocytaire qui peut atteindre 100 %, constituée d'éléments normaux ou pathologiques. Cette prolifération peut être aussi retrouvée dans d'autres organes (foie, rate, ganglions).

FORMES CLINIQUES

Nous soulignerons ici le polymorphisme extrême de la maladie, dont les différentes localisations procèdent le plus souvent d'un mécanisme obscur.

Les MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES

que l'on retrouve dans 50 % des cas, prennent l'aspect de pneumopathies aiguës récidivantes et réalisent des symptomatologies cliniques et radiologiques très variables,

dont le substratum anatomique est mal connu et inexplicable par la seule prolifération plasmocytaire.

On a évoqué à ce propos, mais sans cependant apporter de preuve formelle, les épisodes infectieux qui frappent les agammaglobulinémiques en se fondant sur la diminution des gammaglobulines normales chez les myélomateux.

Les MANIFESTATIONS RENALES

réalisent des aspects variés sans parallélisme anatomo-clinique. On peut rencontrer :

soit des anomalies urinaires sans insuffisance rénale :

l'atteinte rénale n'est pas tant évoquée devant une protéinurie, dont on sait qu'elle est essentiellement constituée de protéines de faible poids moléculaire, que devant une albuminurie vraie ou, surtout, une leucocyturie ou une pyurie, avec ou sans signes infectieux,

soit une insuffisance rénale franche :

d'apparition parfois précoce et qui est, dans 20 à 50 % des cas, la cause de la mort par néphropathie myélomateuse anurique.

Cette insuffisance rénale est caractérisée par les signes cliniques et biologiques liés à l'élévation de l'urée sanguine.

La protéinurie est inconstante, quoique fréquente, l'anémie est toujours présente et importante.

Par contre, d'autres signes d'insuffisance rénale manquent presque toujours, qui sont l'hypertension, les oedèmes et les anomalies du fond d'oeil.

Ce tableau est cependant de très mauvais pronostic et la survie d'en dépasse pas quelques mois,

soit une insuffisance rénale myélomateuse particulière : qui associe une soif intense à une hypercalcémie, sur laquelle on a pu faire la preuve d'une néphrocalcinose qui s'est révélée très sensible aux corticoïdes, soit une anurie brutale :

parfois révélatrice de la maladie, et dont on s'est donc attaché à rechercher l'origine. C'est ainsi qu'on a reconnu deux causes déclenchantes prépondérantes : l'une signalée par BARTELS en 1954, est l'injection intraveineuse de produits iodés (Urographie Intra-Veineuse), l'autre est une déshydratation, secondaire à des vomissements, des diarrhées, un syndrome infectieux fébrile.

En ce qui concerne la pathogénie de cette anurie, il existe actuellement deux hypothèses : l'une qui lie l'anurie à l'obstruction des tubules rénaux par du matériel protéique précipité sous l'influence de la déshydratation associée à l'acidité du milieu (mais on a vu des anuries sans cylindres tubulaires), l'autre qui l'explique par l'oedème interstitiel observé lors des nécropsies (augmentation du poids des reins),

soit, enfin et rarement, un syndrome de DE TONI-DEBRE-FANCONI : tubulopathie primitive n'entraînant pas d'insuffisance

rénale et qui associe chez l'adulte une astéomalacie, une polyurie, une hypokaliémie pouvant amener des paralysies, une acidose hyperchlorémique. Ce syndrome a récemment été rattaché à une cystinose, mais seulement chez l'enfant et dans très peu de cas.

Les MANIFESTATIONS GANGLIONNAIRES

qui revêtent l'aspect d'adénopathies volumineuses mais rares.

Les MANIFESTATIONS HEPATOSPLENIQUES

apparaissent sous la forme d'une hépatosplénomégalie modérée, présente dans 20 à 50 % des cas et sans déficit fonctionnel. Les ponctions-biopsies ont montré une infiltration plasmocytaire anatomiquement précoce et constante, associée à des lésions de sclérose non spécifiques. On observe une splénomégalie dans 15 à 30 % des cas, avec les mêmes aspects anatomopathologiques.

Les MANIFESTATIONS AMYLOIDES

retrouvées dans 20 % des cas à l'autopsie (SNAPPER), elles sont le plus souvent de type primitif et sans manifestations

cliniques. Elles sont parfois associées à une hyperlipidémie qui s'oppose à l'hypolipidémie et à l'hypocholestérolémie habituellement observées : la protéine myélomateuse se comporterait ici comme un auto-anticorps antilipoprotéine (BEAUMONT).

Les MANIFESTATIONS CUTANÉES

se présentent sous la forme de tuméfactions dont nous avons déjà vu les caractères.

Toujours dans les formes cliniques, un certain nombre d'aspects particuliers peuvent être observés, ce sont :

le PLASMOCYTOME SOLITAIRE, osseux ou extra-osseux, caractéristique d'une évolutivité réduite. Il siège très souvent sur les amygdales,

la LEUCEMIE A PLASMOCYTES, qui est une forme foudroyante comparable aux leucoses aiguës, avec une forte plasmocytose, les autres signes étant relégués au second plan, voire absents,

la MYELOMATOSE DECALCIFIANTE DIFFUSE DE WEISSENBACH ET LIEVRE, où prédominent les signes osseux, sous forme d'ostéoporose.

PRONOSTIC

L'évolution se fait toujours vers la mort, généralement en un ou deux ans, quel que soit le traitement, mais il n'est pas rare d'observer une latence prolongée, jusqu'à dix ans, notamment dans les cas mono-symptomatiques.

Des rémissions cliniques et biologiques, spontanées ou non, peuvent se produire. Toutefois, à un stade avancé de la maladie, la fièvre, l'asthénie, l'anémie et l'amaigrissement sont frappants et associés à des troubles neurologiques, des douleurs intenses, multiples, qui rendent l'issue pénible.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Les erreurs de diagnostic sont faites le plus souvent avec :

les cancers métastatiques, l'ostéose parathyroïdienne, les anémies et protéinuries d'autre origine, les dysprotéïnémies du Lupus Erythémateux Disséminé et, surtout, la maladie de WALDENSTROM.

Cette dernière diffère de la maladie de Kahler par :
la rareté des localisations osseuses, l'évolution réduite, l'existence d'une moelle d'aspect bigarré et par la présence d'une macroglobuline de poids moléculaire élevé

dans le sérum. On a cependant rencontré d'authentiques myélômes avec une macroglobulinémie (BOUSSER) : formes mixtes ?

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les lésions OSSEUSES :

sont constituées par des nodules tumoraux plus ou moins volumineux, pouvant éroder la corticale. A la coupe, ils sont mous, gris, hémorragiques du fait d'une vascularisation importante.

Ils atteignent essentiellement les os plats et les vertèbres, rarement les os longs.

Il existe également de nombreuses tumeurs extra-osseuses de même type.

Les lésions RENALES :

sont le plus souvent sans parallèle avec la clinique. L'interprétation des lésions constatées dans le parenchyme rénal pose le problème de différencier ce qui est spécifique de ce qui n'est que le reflet de l'âge du malade ou d'un état pathologique antérieur ou surajouté.

Ce sont les tubules qui présentent les altérations les plus nettes et les plus spécifiques de rein myélomateux : ils contiennent des cylindres denses, acidophiles, à structure lamellaire ou feuilletée, avec des cristaux, parfois infil-

basophile, mais non homogène (zone périnucléaire claire) et riche en organites.

Son rôle consiste en la production des immunoglobulines. Le mode de cette production est encore mal connu : la corrélation, en particulier, entre le type de paraprotéine produit et l'aspect cytologique des plasmocytes n'a pu encore être faite.

Son origine semble se trouver dans les lymphocytes avec lesquels il possède des rapports étroits, comme l'ont montré des études immunologiques récentes (BURTIN).

Sa pathologie est dominée par des notions quantitatives : au-delà de 35 % de plasmocytes, un myélogramme peut être considéré comme spécifique de la maladie de Kahler.

A faible pourcentage, on peut le rencontrer, et seulement dans le sang, dans une multitude de syndrômes, notamment la rubéole.

Quant aux modifications qualitatives, elles sont d'autant plus difficiles à définir que les anomalies morphologiques apparaissent plus facilement lorsque la plasmocytose dépasse une certaine valeur.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les immunoglobulines sont les différentes globulines sériques possédant des propriétés anticorps. Elles sont caractérisées par leur hétérogénéité, tant dans leurs propriétés physico-chimiques que dans leur structure antigénique.

Le sérum humain normal comprend cinq familles d'immunoglobulines (Ig) qui ont toutes une configuration chimique analogue : quatre chaînes polypeptidiques, dont deux lourdes et deux légères.

Les chaînes légères (L comme light) sont communes à toutes les classes d'immunoglobulines. Il existe deux grands groupes : kappa et lambda.

Chaque classe d'immunoglobuline comporte soit deux chaînes kappa, soit deux chaînes lambda.

Les chaînes lourdes (H comme heavy) correspondent chacune en propre à une classe d'immunoglobuline : chaînes alpha pour les Ig A, chaînes gamma pour les Ig G, et chaînes mu pour les Ig M. Par exemple, l'Ig A peut avoir pour formule : $\alpha_2 - \lambda_2$ ou bien $\alpha_2 - \kappa_2$.

De même pour l'Ig G : $\gamma_2 - \lambda_2$ ou bien $\gamma_2 - \kappa_2$.

Les taux sériques normaux de chacune de ces classes d'immunoglobulines sont :

12 à 14 grammes par litre pour les Ig G,

2 à 4 grammes par litre pour les Ig A,

1 gramme par litre pour les Ig M.

L'immunoglobuline G forme 75 % des immunoglobulines et couvre l'essentiel des anciennes gammaglobulines ou gammaglobulines-G-7S.

L'immunoglobuline A correspond à la bêta-2A-globuline de l'ancienne nomenclature. C'est l'immunoglobuline des sécrétions.

L'immunoglobuline M correspond à l'ancienne bêta-2M-globuline ou globuline - 19 S. Son augmentation constitue le stigmate de la maladie de Waldenström.

Les immunoglobulines D et E, de découverte plus récente, présentent moins d'intérêt.

Des anomalies peuvent se produire dans la synthèse des immunoglobulines : on les appelle DYSPROTEINEMIES MONOCLONALES :

Dysprotéinémie : c'est l'hypersécrétion, parfois considérable, d'une espèce moléculaire immunologiquement définie appartenant au groupe des immunoglobulines.

Monoclonale : parce que cette hypersécrétion est le fait d'une famille cellulaire particulière dérivant d'un clone cellulaire défini qui aurait évolué pour son compte.

De même, on appelle PARAPROTEINES, ces protéines qui sont en fait peu différentes des immunoglobulines normales et qui donnent, après migration électrophorétique, un pic étroit du fait de leur homogénéité de structure et de mobilité.

L'essentiel des protéines myélomateuses appartient à l'une des trois variétés suivantes : Ig G, Ig A et protéine de Bence-Jones.

Cette dernière possède la même structure et la même antigénicité que les chaînes légères des immunoglobulines normales : elle est constituée, tantôt par des chaînes kappa, tantôt par des chaînes lambda.

Lorsque chez un même sujet, on trouve simultanément les

trois variétés, le type de chaîne légère de la protéine de Bence-Jones est toujours identique à celui de la protéine myélomateuse.

Il existe quatre types de myélômes selon la relation antigénique de la paraprotéine avec les immunoglobulines normales, ce sont des myélômes à :

Ig G : 60 % des cas rencontrés,

Ig A : 39 %

Ig D : 1 %

Ig E : 1 cas publié en 1967.

Quant à la synthèse des anticorps, qui est la fonction des immunoglobulines normales, on ne possède encore aucune certitude sur son existence chez les paraprotéines (malgré des recherches récentes par immunofluorescence), de même qu'on ignore si elles sont réellement différentes des immunoglobulines normales. Toutefois, les observations se multiplient, et on a pu mettre en évidence des activités antistaphylolysines et antistreptolysines au niveau des globulines myélomateuses pathologiques.

En ce qui concerne l'hypercalcémie, son origine est totalement inconnue : il n'existe aucun parallélisme entre le degré de destruction osseuse et celui de l'hyperprotidémie. Certains auteurs l'auraient attribuée à une sensibilité anormale à l'action de la vitamine D.

La physiopathologie des lésions rénales, enfin, est également très mal connue : les gros cylindres sont

de nature protéique, mais s'agit-il de la protéine de Bence-Jones ou d'autres protéines ?

Il n'est pas prouvé non plus que ce soient les cylindres qui provoquent l'insuffisance rénale et l'anurie par un mécanisme d'obstruction, car ils sont parfois absents : pour l'expliquer, on a évoqué l'atteinte glomérulaire et interstitielle par la néphrocalcinose, ou encore l'oedème interstitiel rénal retrouvé de façon quasi constante à l'autopsie des myélomateux.

TRAITEMENT

Le traitement est actuellement fondé sur deux médicaments qui sont le MELPHALAN et l'ENDOXAN (cyclophosphamide). Administré de façon continue le Melphalan est relativement bien supporté, il déprime peu la moelle et les doses totales administrées sont supérieures. La posologie en est de 5 mg par jour en attaque, jusqu'à concurrence de 1 mg/kilo, puis 2 mg par jour en entretien. Ces doses seront réduites de moitié en cas d'insuffisance rénale sévère.

Le cyclophosphamide sera utilisé par voie orale à la dose de 200 mg par jour en prises fractionnées, avec surveillance de la moelle et du sang.

Lorsque le chiffre des globules blancs tombe en-dessous de 2.500 on interrompt le traitement et on le reprend à

demi ou quart de dose lorsque le chiffre est remonté au-dessus de 2.500.

Ces produits amènent une sédation subjective dans 23 % des cas, portant surtout sur les douleurs, objective dans 45 % des cas, avec réduction de la plasmocytose médullaire et sanguine. (Chiffres obtenus sur 165 cas aux U.S.A.). Cependant, la rémission complète, comme dans le cas des leucoses, n'existe pas : on obtient, et seulement dans un cas sur deux, une amélioration transitoire en attendant la rechute qui survient inexorablement et résiste alors au traitement.

III

O B S E R V A T I O N

-A-

HISTOIRE DE LA MALADIE DE :

Madame PET....Alice,
née le 6 novembre 1899,
conditionneuse en parfumerie,
mariée et mère d'un garçon,

qui s'est déroulée entièrement à l'Hôpital de NEUILLY,
dans le service du Docteur GALMICHE (dossier N° 2.539)
à l'exception d'un séjour de trois semaines dans le
service du Professeur HAMBURGER à l'Hôpital NECKER,
peu avant son décès le 4 novembre 1968.

Cette malade était atteinte d'une Maladie
de KAHLER, ayant évolué en dix ans et caractérisée par :

- la pauvreté des signes cliniques et radiologiques,
- l'absence de localisation osseuse typique,
- les atteintes pulmonaires et surtout rénale de néphro-
pathie myélomateuse évoluant vers l'anurie,
et enfin,
- la difficulté de la preuve biologique certaine (au
début).

Du 20 janvier au 5 mars 1960,

Madame PET.... effectue son premier séjour dans le
service du Docteur GALMICHE, où elle était entrée pour
des arthralgies des mains et des poignets, des épisodes

pulmonaires aigus fréquemment répétés et une fièvre continue.

L'interrogatoire apprenait que le début des troubles remontait à deux ans (1958) et que ceux-ci intéressaient essentiellement l'appareil respiratoire d'une part, sous la forme d'épisodes pleuro-pulmonaires aigus et fréquents, avec toux, expectoration, point de côté thoracique droit, tous traités avec succès par la pénicilline, et les articulations d'autre part, avec des arthralgies mobiles, d'abord cervicales, puis scapulaires droites, distales enfin, atteignant les deux poignets et l'index droit.

L'examen clinique mettait en évidence une déformation des articulations phalangiennes distales de l'index des deux mains, une mobilité articulaire des poignets douloureuse mais normale, associée à une discrète limitation douloureuse des déplacements de l'épaule droite à la mobilisation active et passive, et à une saillie modérée de l'olécrâne droit.

L'examen, par ailleurs parfaitement normal, ne permettait pas de trouver d'autre localisation particulière.

Les examens complémentaires, la vitesse de sédimentation à 100 - 108, trois électrophorèses, faites successivement les

ler, 22 février et le 3 mars 1960, objectivant une hypergammaglobulinémie entre 30 et 40 % associée à une hyperprotidémie importante (85 g/l) donnant d'emblée un pic étroit, deux immunoélectrophorèses, dont une pratiquée chez le Professeur HARTMANN à l'hôpital BEAUJON, mettant en évidence l'existence d'une paraprotéine de type Ig G, joints à une fièvre continue, faisaient suspecter le diagnostic de maladie de KAHLER, malgré l'absence de localisation myélomateuse clinique et l'absence d'autres signes biologiques tels que : protéinurie, plasmocytose sanguine et médullaire, hypercalcémie. (Toutefois, un myélogramme pratiqué ultérieurement le 23 mars 1960 montrera une plasmocytose à 10 % faite d'éléments normaux).

Un traitement corticothérapique par la PREDNISONE, à la dose quotidienne de 15 mg, est institué courant avril 1960.

Du 18 octobre au 14 novembre 1960,

deuxième séjour dans le service : la malade revient pour intolérance gastrique à son traitement.

L'examen clinique est toujours normal, la malade ne souffre plus de ses articulations dont la déformation persiste cependant.

On profite de son séjour pour faire un bilan biologique qui montre :

une vitesse de sédimentation descendue à 58 - 92,
une leuconeutropénie modérée avec une lymphocytose
à 41 % à la numération, une albumosurie de Bence-Jones
positive à deux croix,
une réaction de formoleucogélification positive,
une recherche d'amylose par l'épreuve du Rouge Congo
négative,
et une épreuve à la Phénol-Sulfone-Phtaléine normale.

Le traitement est poursuivi par des perfusions
intraveineuses de Caryolysine à la dose de six milligram-
mes par jour dans du sérum glucosé, pendant dix jours,
mais de façon discontinue. On associe à ce traitement
du chlorhydrate d'adénine.

Du 28 janvier au 13 février 1961,

troisième séjour dans le service de la malade qui revient
pour un syndrome abdominal aigu caractérisé par une
douleur épigastrique continue avec des paroxysmes à type
de pesanteur, par des vomissements alimentaires et bilieux,
et par de la diarrhée.

A l'examen, elle présente une défense de la
région épigastrique. Les déformations articulaires n'ont
pas changé. La tension artérielle est à 14/8. Le reste
est normal.

Les examens complémentaires montrent :

une anémie à 3,7 millions et une polynucléose neutrophile à la numération,
une urée sanguine à 0,57 grammes par litre,
une amylasémie à 79 Unités Somogyi,
une amylasurie à 115 Unités,
un ionogramme normal.

Un traitement à base d'ATROPINE entraîne en quelques jours la sédation des troubles abdominaux.

Du 1er au 13 février 1961,

pendant son séjour : apparition d'algies lombaires, de vertiges, de céphalées, de tachycardie et d'une dyspnée d'effort pour lesquels la malade consulte à l'hôpital.

Sur le plan clinique, l'examen neurologique est normal en dehors d'une algie thoracique gauche de type radiculaire dans le territoire de la douzième paire dorsale.

L'examen abdominal révèle une douleur provoquée à la palpation de l'hypocondre gauche, associée à une constipation.

Le reste de l'examen est normal : il n'existe notamment pas d'adénopathies ni de signes urinaires.

Les examens complémentaires n'apportent, eux non plus, rien de nouveau :

- les radiographies osseuses sont normales,
- l'épreuve à la Phénol-Sulfone-Phtaléine est normale :
élimination de 20 % après 15 minutes, de 40 % après 70 minutes (7 février),
- le test de COOMBS direct est négatif,
- la recherche d'agglutinines froides est négative,
- la recherche de protéine anti-C est négative.

Juillet 1961 :

le traitement corticothérapique par la PREDNISONE, qui avait été repris entre temps, est à nouveau suspendu, étant toujours aussi mal supporté.

Du 17 au 26 octobre 1961,

quatrième séjour dans le service, motivé par une recrudescence des douleurs après l'arrêt de la corticothérapie.

L'examen clinique n'apporte toujours rien de positif .

Les examens complémentaires ne montrent pas d'évolution sensible dans l'un ou l'autre sens :

- la vitesse de sédimentation est à 66 - 93, en hausse,
- l'hémogramme est normal,
- l'urée sanguine est à 0,20 grammes par litre,
- les protides totaux à 80 grammes par litre,
- et l'électrophorèse des protides sanguins du 26 octobre montre une hypergammaglobulinémie à 40 %.

La malade retourne chez elle sans traitement.

Le 17 novembre 1961, un myélogramme montre 5 plasmocytes normaux.

Le 15 décembre, une immunoélectrophorèse pratiquée chez le Professeur HARTMANN à BEAUJON met en évidence l'Ig G pathologique habituelle au cours d'une maladie de KAHLER.

Du 1er au 19 janvier 1962,

la malade séjourne pour la cinquième fois dans le service, à l'occasion, cette fois, d'un syndrome pulmonaire aigu fébrile.

L'interrogatoire apprend que cette fièvre est apparue progressivement, atteignant 39°R, et qu'elle s'accompagne de lombalgies et d'une douleur thoracique basse postérieure.

L'examen clinique est toujours négatif.

Une radiographie pulmonaire, prise le 4 janvier 1962, montre une opacité parenchymateuse du lobe INFÉRIEUR droit.

Les examens complémentaires montrent :

- une leucocytose à 11.500 et une polynucléose neutrophile à 90 % à la numération,
- une vitesse de sédimentation à 36 - 77, en baisse nette,
- une urée sanguine à 0,70 gramme par litre, en hausse,
- et une hypergammaglobulinémie à 39 % à l'électrophorèse du 18 janvier, associée à une hyperprotidémie de

78 grammes par litre.

Un traitement par la PENICILLINE normalise rapidement la température et fait disparaître les signes fonctionnels.

Du 25 janvier au 5 février 1963,

à peine plus d'un an après sa sortie, la malade revient dans le service pour son sixième séjour, provoqué une fois de plus par un syndrome pulmonaire aigu fébrile, avec une asthénie intense.

La malade nous apprend également que, depuis son dernier séjour, sont apparues de nouvelles poussées articulaires douloureuses calmées par une corticothérapie prescrite à leur occasion.

Depuis le début du mois de janvier s'est constitué un syndrome respiratoire aigu associant, une toux qui ramène une expectoration hémoptoïque, une fièvre à 39° et un point de côté thoracique droit.

Le traitement prescrit en ville ne parvenant pas à juguler ce syndrome qui évolue par poussées successives, la malade est donc hospitalisée une nouvelle fois.

L'examen clinique montre que, si l'état général est assez bien conservé, l'asthénie est marquée, et l'auscultation pulmonaire fait entendre quelques râles sous-crépitaux aux deux bases.

Il permet, en outre, de découvrir un polype

fibreux de l'anús. Le reste est inchangé.

Une radiographie pulmonaire, prise le 2 février 1963, montre la persistance de l'opacité triangulaire de la base droite, assez bien limitée, qui évoque une image d'atélectasie, associée à une image anormale située au niveau de la dixième côte droite et correspondant au point douloureux clinique.

Les examens complémentaires ne montrent guère de changement :

- l'hémogramme est toujours normal,
- la vitesse de sédimentation est remontée à 82 - 118,
- l'urée sanguine est descendue à 0,50 gramme par litre,
- et l'électrophorèse du 28 janvier 1963 montre toujours une hypergammaglobulinémie à 34 %.

Deux bronchoscopies sont faites, les 8 et 15 février, avec broncho-aspiration le 8, biopsie à la pince le 15, dont les résultats seront ininterprétables aux dires de notre histologiste. Quant à l'aspect endoscopique des bronches, il est normal.

Le traitement corticothérapique en cours alors est composé de PREDNISONE à la dose quotidienne de 15 milligrammes.

Du 22 novembre au 4 décembre 1963,

c'est le septième séjour de la malade, encore motivé par

un syndrome pulmonaire aigu fébrile de même localisation.

L'examen clinique n'apporte rien d'intéressant.

Au point de vue biologique :

- l'hémogramme est toujours normal,
- la vitesse de sédimentation est à 40 - 80,
- l'urée sanguine à 0,50 gramme par litre,
- et une électrophorèse pratiquée le 11 décembre montre un pic de gammaglobulines à 37 %.

La régression des signes se fait en quelques jours sans traitement particulier.

Pendant l'année 1964, la malade semble se porter assez bien, elle a repris son travail et on ne la voit plus à l'hôpital.

En janvier 1965,

elle revient consulter pour une atteinte de l'état général avec asthénie fébricule, douleurs dorsales hautes, céphalées et épistaxis.

L'examen clinique ne montre rien de particulier.

Les urines sont normales.

La malade est renvoyée chez elle avec un traitement associant PREDNISONNE et ASPIRINE.

En mai 1966, après une longue période pendant laquelle elle semble stationnaire en ce qui concerne sa maladie,

elle subit une opération pour fissure anale qui se passe sans incident.

Un mois après son opération, elle vient consulter pour des douleurs intermittentes du bras droit apparues au décours de celle-ci, et pour une asthénie modérée.

L'examen clinique est normal et la malade rentre chez elle sans traitement.

Le 11 juillet 1966 elle revient avec, cette fois, des douleurs de l'avant-bras gauche.

Les radiographies sont cependant strictement normales.

On profite de sa présence pour faire un bilan de sa maladie :

- les radiographies du rachis cervical sont normales;
- la vitesse de sédimentation est stable à 42 - 78,
- la protéinurie de Bence-Jones n'est pas retrouvée, (elle n'a pas été recherchée entre 1960 et 1966),
- l'électrophorèse du sérum met en évidence un pic de gammaglobulines à 43 % (pour une protidémie de 86 grammes par litre).

Le 18 juillet 1966,

des radiographies du crâne, des avant-bras et des poignets sont normales. L'uricémie est à 84 milligrammes par litre.

Le 24 octobre 1966,

la malade consulte pour une douleur du coude gauche. On pose le diagnostic d'épicondylite et on pratique une infiltration de DEXAMETHASONE sur l'épicondyle : la douleur disparaît.

Un mois et demi après, le 12 décembre 1966, l'épicondylite récidive. Une nouvelle infiltration est pratiquée sans succès et répétée deux jours après, obtenant une sédation incomplète mais dont la malade se contente.

Du 8 au 17 mars 1967,

huitième séjour dans le service, motivé par une atteinte de l'état général avec asthénie et fièvre depuis un mois.

L'examen clinique est inchangé, mais un examen oto-rhino-laryngologique révèle un ozène (maladie familiale à type de rhinite atrophique, croûteuse et fétide).

Le bilan radiologique pratiqué est normal.

Au point de vue biologique :

- la vitesse de sédimentation est à 39 - 72,
- et l'urée sanguine à 0,29 gramme par litre.

L'apyrexie est obtenue après trois jours de traitement antibiotique.

Le 4 avril 1967,

une immunoélectrophorèse effectuée à l'Hôpital de NEUILLY montre une immunoglobuline Ig G très élevée et une immunoglobuline Ig A légèrement diminuée, sans autre précision.

Le 10 août 1967,

une seconde immunoélectrophorèse, effectuée cette fois à l'Hôpital SAINT-LOUIS, chez le Professeur SELIGMANN, confirme la présence d'une paraprotéine de type Ig G et met en évidence la diminution des globulines Ig G et Ig A normales, l'absence d'augmentation des globulines Ig M, ainsi que l'existence vraisemblable d'une paraprotéine de mobilité électrophorétique plus rapide (protéine de Bence-Jones).

Le 30 août 1967,

on fait pratiquer un examen des urines qui montre une protéinurie de 0,12 gramme par litre.

L'électrophorèse en gélose de ces urines précise que cette protéinurie est faite de bêta-2-globuline seule et qu'elle comporte des traces minimales de protéine de Bence-Jones faite de chaînes légères du type L.

Le 8 janvier 1968,

la malade vient à nouveau consulter pour des douleurs du poignet gauche.

L'examen clinique ne montre rien d'anormal à ce niveau, les clichés radiologiques sont normaux et le bilan biologique est inchangé.

Du 23 avril au 4 mai 1968,

neuvième séjour, en raison de l'apparition, depuis dix jours, d'algies lombaires basses et d'une douleur de la hanche droite.

L'examen clinique précise le siège des douleurs, dans l'aîne droite, leur irradiation en avant dans la cuisse, il met en évidence une limitation douloureuse de tous les mouvements de la hanche droite et une douleur à la pression du rachis lombaire.

Il découvre également une tuméfaction inguinale droite, ferme, sensible, d'apparition récente, qui fait discuter une adénopathie ou un anévrisme fémoral non battant.

Le reste de l'examen est inchangé.

Les radiographies du bassin et du rachis lombaire montrent un pincement de l'interligne discal entre les quatrième et cinquième vertèbres lombaires, entre la cinquième lombaire et la première vertèbre sacrée, ainsi qu'une arthrose interapophysaire basse. Les hanches sont normales.

Sur le plan biologique :

- la vitesse de sédimentation est à 56 - 100,
- l'urée sanguine à 0,32 gramme par litre,
- et l'électrophorèse du sérum montre un pic de gammaglobulines à 32,8 % en baisse.

Les douleurs de la hanche disparaissent en quelques jours, sans qu'on ait pu faire le diagnostic exact entre une névralgie et une coxopathie. La gêne inguinale et la tuméfaction persistent. L'éventualité d'un anévrisme fémoral est rejetée par les chirurgiens.

Du 22 mai au 15 juin 1968,

devant la persistance et l'aggravation des douleurs de l'aîne, malgré des infiltrations locales de corticoïdes, la malade est admise dans le service pour son dixième séjour.

L'examen clinique montre que la douleur irradie en avant dans la cuisse et la jambe, jusqu'au cou-de-pied. La mobilité de la hanche droite est surnormale, indolore. La tuméfaction de l'aîne, douloureuse à la palpation, est toujours présente.

On met en évidence, d'autre part, un signe de Lasègue inversé : l'hyper-extension de la cuisse droite sur le bassin déclenche et reproduit la douleur. A gauche tout est normal. A droite, le réflexe rotulien est présent, l'achilléen aboli.

Le diagnostic de cruralgie droite est finalement retenu, mais n'explique pas la tuméfaction.

Les radiographies de la colonne lombaire, en plus des lésions discales précédemment trouvées, montrent maintenant une ostéocondensation entre la cinquième vertèbre lombaire et la première sacrée.

Le 25 mai, la malade fait un épisode fébrile qui dure trois jours, sans cause clinique retrouvée.

Le 31 mai, on lui fait une ponction lombaire avec injection intra-rachidienne de DEXAMETHASONE qui calme les douleurs. Le liquide prélevé est normal.

Le 7 juin, les douleurs récidivent, mais d'intensité moindre et le 14 la malade sort malgré une amélioration incomplète.

La vitesse de sédimentation à la sortie est à 60 - 90, les autres examens ne montrent rien de plus.

Le 10 juin, une immunoélectrophorèse montre des résultats identiques à celle du 10 août 1967.

Du 9 septembre au 8 octobre 1968, la malade revient une nouvelle fois pour un épisode pulmonaire aigu fébrile : c'est son onzième séjour dans le service, à partir duquel les choses vont se précipiter.

A l'entrée, l'examen clinique montre peu de changements : la névralgie crurale est en régression. La malade présente d'autre part des douleurs lombaires, des épistaxis, un teint jaune paille.

Les radiographies et les tomographies du 10 septembre montrent, cette fois, une opacité axillaire du lobe SUPERIEUR droit, non excavée, à 10 centimètres du plan dorsal.

Au point de vue biologique :

- il existe une anémie associée à une leucocytose à l'hémogramme,
- la vitesse de sédimentation est en hausse considérable,

à 143 - 145,

- l'urée sanguine est également en hausse à 0,80 gramme par litre,
- l'albumosurie de Bence-Jones est retrouvée positive à une croix,
- la recherche de B.K. est toujours négative,
- l'immunoélectrophorèse montre toujours une paraprotéine anormale de type Ig G.

A partir de maintenant nous allons suivre l'évolution jour par jour.

Le 12 septembre,

la calcémie atteint 110 milligrammes par litre, sans hypercalciurie.

Le 13 septembre,

un examen cytotactériologique des urines révèle une infection urinaire à *Protéus Mirabilis*.

Le 16 septembre,

on fait un compte d'Addis qui montre un passage de 1.200 hématies et 5.800 globules blancs.

Le 17 septembre,

la fièvre tombe, mais la malade reste nauséuse.

L'épreuve de Van Slyke montre une clearance de l'urée de 29 millimètres par minute.

Le 23 septembre,

la clearance de la créatinine est de 16 millilitre par minute.

Le 18 septembre,

apparaissent pour la première fois des plasmocytes dans le sang circulant à la numération.

Le 24 septembre,

la vitesse de sédimentation atteint 152 - 153,
l'urée sanguine, 1,60 gramme par litre,
l'ionogramme sanguin est normal.

Le 25 septembre,

on fait une biopsie rectale à la recherche d'une amylose, (on se souvient que la précédente recherche, en novembre 1960, par l'épreuve du Rouge Congo, avait été négative) : le résultat est encore négatif.

D'autre part on instaure un traitement de gammaglobulines à hautes doses par voie intra-musculaire, tandis qu'on poursuit le traitement cortisonique par la Prednisone à la dose quotidienne de 4 milligrammes.

Le 27 septembre,

on fait un bilan biologique complet. Celui-ci montre :

- une urée sanguine à 1,90 gramme par litre,
- un ionogramme sanguin normal, avec toutefois un pH à 7,35 et une réserve alcaline à 36 volumes pour cent,
- la protéinurie des 24 heures atteint 6,25 grammes, tandis que, pour le même temps, l'urée urinaire est à 10 grammes.

Le 28 septembre,

l'hémogramme montre une anémie à 3,1 millions, un effondrement des plaquettes à 37.500, ainsi que du taux d'hémoglobine à 4,25 grammes par litre.

Le 30 septembre,

l'urée sanguine atteint 2 grammes par litre.

Le 1er octobre,

un myélogramme montre 35 % de plasmocytes normaux, tandis que les perturbations biologiques commencent à retentir sur l'ionogramme sanguin :

la natrémie tombe à 128 milliéquivalents par litre, pendant que la kaliémie monte à 5,2 milliéquivalents. On transfuse un flacon de sang.

Le 2 octobre,

l'urée sanguine monte encore, à 2,38 grammes par litre, mais l'ionogramme sanguin s'est rétabli, sous traitement, dans des valeurs normales. La réserve alcaline est descendue à 24 volumes pour cent. L'anémie s'aggrave de jour en jour malgré les transfusions, et atteint 2,7 millions. Elle s'accompagne d'une leucopénie à 4.600 et d'une thrombopénie à 50.000, alors que la plasmocytose sanguine atteint 10 %.

Le 3 octobre,

l'urée sanguine est à 2,88 grammes par litre.

Un électrocardiogramme ne montre pas de signes d'hyperkaliémie.

Le 4 octobre,
la diurèse s'effondre à 500 millilitres,
les protides sanguins atteignent leur chiffre le plus
haut : 93 grammes par litre.

Une nouvelle biopsie rectale est pratiquée, qui se solde
par des rectorragies nécessitant le transfert en chirurgie
pour assurer l'hémostase.

Une électrophorèse en gélose du sérum montre une diminution
de l'albumine, un pic dans la région des gammaglobulines
les plus lentes et un deuxième pic de mobilité plus rapide
correspondant à la protéine de Bence-Jones (la valeur de
ce second pic étant diminuée du fait de l'état oligoanurique
de la malade).

Le 7 octobre,
les rectorragies ayant cessé, la malade est revenue dans
le service, mais la spoliation sanguine a décompensé
l'oligurie et l'anurie est maintenant totale.
La mise en place d'une sonde à demeure et d'une perfusion
de MANNITOL n'ayant pas levé celle-ci après une heure et
demie, le transfert dans le service spécialisé du Pro-
fesseur HAMBURGER est décidé.

Voici donc le compte rendu de son séjour en
réanimation néphrologique qui nous a été transmis par le
Docteur KREIS à l'issue de son hospitalisation à NECKER
qui a duré du 7 au 26 octobre 1968.

Madame P.... entre donc en réanimation néphrologique pour une insuffisance rénale aiguë qui relève, soit d'une infiltration plasmocytaire de l'interstitium rénal, soit de la précipitation anormale de matériel protéique dans les tubules.

Par contre, l'anurie semble provenir directement de la biopsie rectale avec les hémorragies et le collapsus qui ont suivi et qui ont nécessité plusieurs transfusions sanguines.

Or la malade présentait des sous-groupes sanguins particuliers, tels qu'il avait été recommandé de ne la transfuser qu'en sang Rhésus négatif. Cette recommandation du Docteur MOULLENC, qui avait déterminé que le sang de la malade était du type CD^Uee et nécessitait des transfusions en sang rhésus négatif, cette recommandation, donc, datait du 14 février 1961 et semble avoir été oubliée, car la malade a toujours été transfusée de sang de son groupe, c'est-à-dire B Rh positif.

L'origine de l'anurie peut donc être attribuée, pour une certaine part, à ces erreurs transfusionnelles.

Quoiqu'il en soit, cette anurie n'a pas été attribuée à une néphropathie myélomateuse, dont le pronostic est toujours fatal, mais a été traitée comme une tubulonéphrite aiguë surajoutée de meilleur pronostic. Les hémodialyses ont donc été entreprises dans l'attente d'une éventuelle reprise de la diurèse, envisageable dans ce cas.

En même temps, un traitement associant 2 milligrammes de MELPHALAN, à cinquante milligrammes de CYCLOPHOSPHAMIDE par jour, a été entrepris, doses faibles en raison de l'anurie. Mais devant la chute des globules blancs à 1.900 qui s'ensuivit, la chimiothérapie fut interrompue.

L'anurie n'ayant pas cédé après vingt jours, on laisse la malade rentrer chez elle sur sa demande.

Pendant son séjour à l'hôpital NECKER, une immunofluorescence, réalisée à l'hôpital SAINT-LOUIS sur frottis de moelle, donne les résultats suivants : les cellules ayant été convenablement lavées, l'anti-sérum fluorescent anti-gamme G montre 44 % de cellules blanches nucléées positives, la majorité appartenant à la lignée plasmocytaire, quelques unes, peu nombreuses, étant étiquetées grands lymphocytes.

Dans le sang, une immunofluorescence réalisée avec le même anti-sérum sur un frottis de leucocytes convenablement lavés montre de nombreuses cellules positives (34 % environ), dont la majorité sont des plasmocytes typiques, les autres étant des moyens et des grands lymphocytes.

A la sortie l'urée sanguine était à 2,90 grammes par litre, la malade était toujours anurique, mais sans désordre électrolytique important.

L'hémogramme montrait toujours une anémie à 2,8 millions, une leucopénie à 2.200 dont 43 % de polynucléaires neutrophiles, une thrombopénie à 30.000 et la vitesse de sédimentation était à 146 - 150. Mais, malgré l'arrêt précoce de la chimiothérapie le 21 octobre, la plasmocytose périphérique avait disparu.

Pendant ce séjour à NECKER, des radiographies du crâne ont permis d'observer les premières lésions osseuses typiques de myélôme, sous la forme de quelques rares lacunes taillées à l'emporte-pièce.

Du 28 octobre au 4 novembre,
c'est le douzième et dernier séjour de la malade qui vient passer ses derniers jours dans le service.

Après son retour chez elle, où elle était arrivée anurique, sa diurèse remonte brusquement à 500 millilitres, mais va se tarir de nouveau en 3 jours, et la malade revient dans le service le 28 octobre.

Le 29 octobre,
la diurèse est retombée à 100 millilitres,
l'urée sanguine est à 2,80 grammes par litre,
et la kaliémie atteint 6,5 milliéquivalents par litre,
nécessitant un traitement par chélateur du potassium.

Le 31 octobre,
la malade fait une rectorragie de cinquante millilitre pour laquelle on la transfuse. Sa tension artérielle est de 13/8. Elle vomit fréquemment. L'électrocardiogramme est subnormal.

Le 1er novembre,
l'urée sanguine atteint 4 grammes par litre, mais l'ionogramme sanguin est peu perturbé.

Le 3 novembre,
l'urée sanguine est encore montée, à 4,60 grammes par litre, tandis qu'apparaissent des troubles psychiques, des vomissements et des douleurs rectales.

Enfin, le 4 novembre 1968, à huit heures trente, la malade meurt d'un collapsus cardio-vasculaire constitué dans la nuit.

Le 5 novembre,
on pratique des prélèvements aux fins d'étude histologique : le rein droit et le rein gauche, pesant respectivement 185 et 145 grammes présentent à la coupe un infiltrat médullaire blanchâtre, plus important à gauche, le foie, qui pèse 1.350 grammes, se présente comme un foie de stase, la vésicule est lithiasique.
On prélève également les lobes inférieurs et moyens du poumon droit, ainsi qu'un fragment de la douzième côte.

-B-

COMPTE RENDU ANATOMO-PATHOLOGIQUE (Dr ETEVE).

LE FOIE :

L'architecture de la glande est conservée et le dessin des travées hépatiques apparaît très bien, souligné par l'existence d'une congestion des capillaires sinusoides, avec présence de nombreuses cellules migratrices et d'une hyperplasie de type Kuppferien.

On observe parmi les cellules, d'assez nombreux plasmocytes normaux et des cellules volumineuses à noyaux monstrueux, de caractère plus franchement tumoral, qui paraissent répondre à un processus de néoplasie des éléments du mésenchyme Kuppferien.

Au niveau des hépatocytes, on observe seulement des figures d'atrophie des travées résultant de l'encombrement sinusoidal.

LA VESICULE BILIAIRE :

Présente une légère hyperplasie scléreuse interstitielle et sous-séreuse avec quelques îlots cellulaires sans plasmocytes apparents.

LES REINS :

Il n'y a pas d'anomalie de la morphologie des flocculus glomérulaires et il n'existe à leur niveau aucun dépôt de substance amyloïde.

On observe un assez grand nombre de cylindres d'une matière protidique et hyaline dans les tubes, ainsi que la présence d'un petit infiltrat cellulaire en quelques foyers dispersés dans la trame qui paraît riche en plasmocytes.

On observe également d'assez nombreux leucocytes, ainsi que des amas microbiens dans quelques tubes urinaires au voisinage des bassinets.

LE POUMON :

Présente quelques foyers d'infiltration cellulaire dans les parois des alvéoles où l'on note un certain nombre de plasmocytes, mais il existe également un petit infiltrat cellulaire répondant à une infection surajoutée.

LA RATE :

Les formations folliculaires de la pulpe blanche ont disparu, et l'on note d'importants infiltrats cellulaires périvasculaires constitués de cellules lymphocytaires jeunes parmi lesquelles on ne décèle pas de plasmocytes.

Les éléments de la pulpe rouge comportent des cellules réticulaires un peu dysplasiques, avec une présence d'assez nombreux éléments de la lignée plasmocytaire de caractère assez jeunes.

On ne possède malheureusement pas de compte rendu médullaire.

IV

D I S C U S S I O N

Pour conclure l'exposé de cette observation, nous nous reporterons au travail de MM.SELIGMANN et CLAUVEL qui définit les conditions exigibles pour poser le diagnostic de maladie de Kahler lorsqu'on a découvert l'existence d'une immunoglobuline anormale tant qualitativement que quantitativement.

En effet, pour pouvoir affirmer le diagnostic, on doit faire état d'un certain nombre parmi les symptômes suivants :

- lésions osseuses, soit à type d'ostéoporose diffuse, soit à type d'ostéolyse localisée, à limites nettes et sans condensation périphérique, accompagnées ou non de fractures pathologiques,
- tumeurs extra-osseuses à plasmocytes,
- plasmocytose médullaire formée d'éléments assez jeunes et dont le taux est supérieur à 20 % dans une moelle de richesse normale (les plasmocytoses réactionnelles dépassant rarement ce chiffre),
- taux d'immunoglobuline important, supérieur à 10 grammes par litre,
- une anémie sans autre cause apparente
- une diminution des immunoglobulines normales,
- une franche protéinurie de Bence-Jones.

Par ailleurs, en cas de doute devant l'absence de ces signes, on pourra se fonder sur l'évolution qui, en cas de myélôme, se fait vers la mort dans les circonstances que l'on a vues plus haut.

Est-on donc, dans le cas de notre malade, en droit d'affirmer le diagnostic de maladie de Kahler ?

Si nous reprenons en détail, et une à une, chacune des conditions exigées en plus de l'existence d'une immunoglobuline anormale, dont on a largement fait la preuve sans toutefois préciser sa nature exacte, nous constatons que le bilan en faveur du diagnostic est très positif.

En effet, si les lésions osseuses sont absentes (les lésions observées n'ayant rien de spécifique), si les tumeurs extra-osseuses sont également absentes (puisque on n'a pas fait la preuve de la nature myélomateuse de la tumeur de l'aine de notre malade), en revanche tous les autres symptômes exigés sont présents.

Que ce soit :

- la plasmocytose sanguine (10 % le 2/X/68),
- la plasmocytose médullaire (35 % le 1/X/68),
- le taux très important d'immunoglobuline (30 g/litre en moyenne et ceci très précocement),
- la diminution des immunoglobulines normales (compte rendu d'immunoélectrophorèse du 10/VIII/68),
- l'anémie (importante, on l'a vu, quoique d'apparition tardive),
- la protéinurie de Bence-Jones (positive à deux croix dès le 10/X/60),

ou que ce soit l'évolution, le bilan est très fortement en faveur du diagnostic.

D'autant plus que s'y ajoutent les symptômes suivants qui, pour n'être pas pathognomoniques, n'en sont pas moins évocateurs dans ce contexte ; ce sont :

- les pneumopathies à répétition,
 - les douleurs diffuses, de topographie radiculaire,
 - l'hypercalcémie,
 - la fièvre continue,
- et surtout,
- les manifestations rénales à type d'insuffisance fonctionnelle progressivement croissante, aboutissant à l'anurie.

Enfin, le compte rendu anatomo-pathologique confirme le diagnostic de façon indiscutable en montrant l'infiltration plasmocytaire diffuse des tissus.

C O N C L U S I O N S

L'observation de P... Alice est donc intéressante en ce qu'il s'agit d'une maladie de Kahler dont l'évolution a duré plus de dix ans et dont les symptômes cliniques et même biologiques sont restés longtemps peu évocateurs.

Elle est aussi intéressante par le fait que la symptomatologie clinique a longtemps été dominée par des pneumopathies récidivantes et par des douleurs sans substratum anatomique retrouvé.

Elle est remarquable par son évolution vers une insuffisance rénale progressivement et tardivement constituée, sans que se soit développé le moindre processus amyloïde, malgré la longue durée de la maladie.

Elle est remarquable par le fait que, jusque dans les derniers mois, on était en droit de se demander si l'on pouvait rattacher l'existence de l'immunoglobuline anormale trouvée chez elle, à une maladie de Kahler.

Elle est remarquable enfin, par la persistance pendant huit années, d'un pic étroit et stable situé dans la région des gammaglobulines à l'électrophorèse du sérum, chiffrable entre 30 et 40 grammes par litre. On peut donc dire que dans la grande majorité des cas, l'observation d'une paraprotéine Ig G, Ig A ou de Bence-Jones, peut être rattachée avec certitude à la maladie de Kahler (86 % des cas selon FINE).

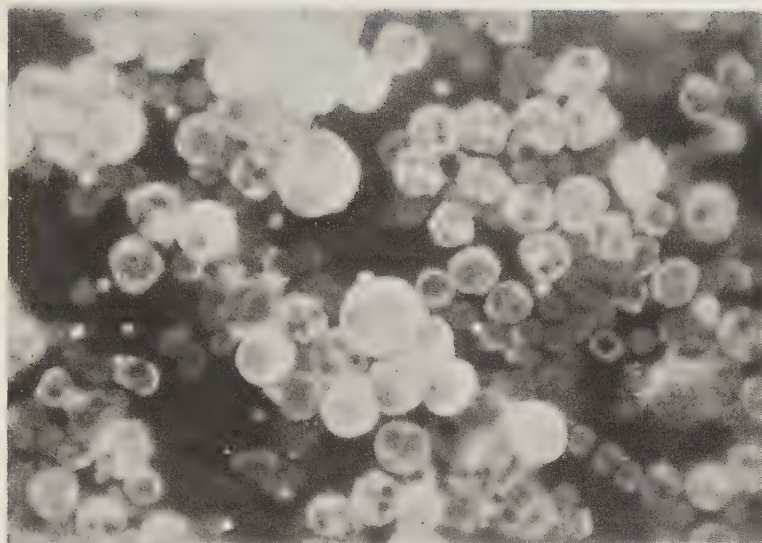
I C O N O G R A P H I E



Immunoelectrophorèse (25 février 1960)

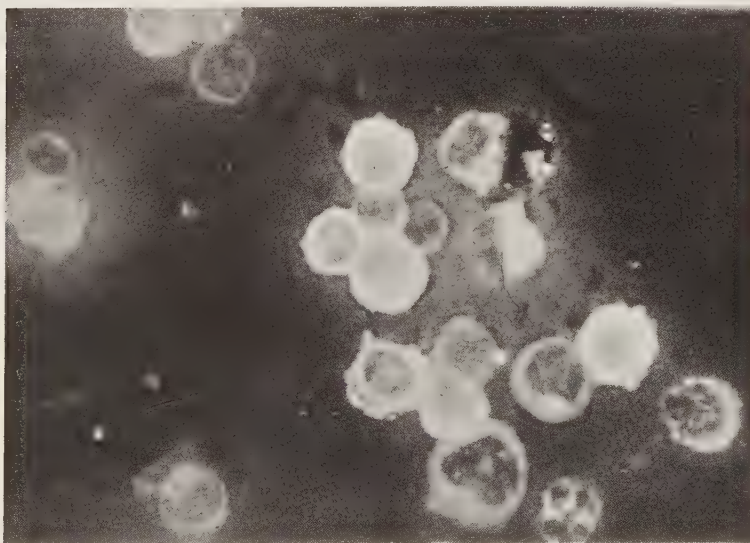
Protides totaux 84,50 g/l

Immun.sérum 1299 + 13



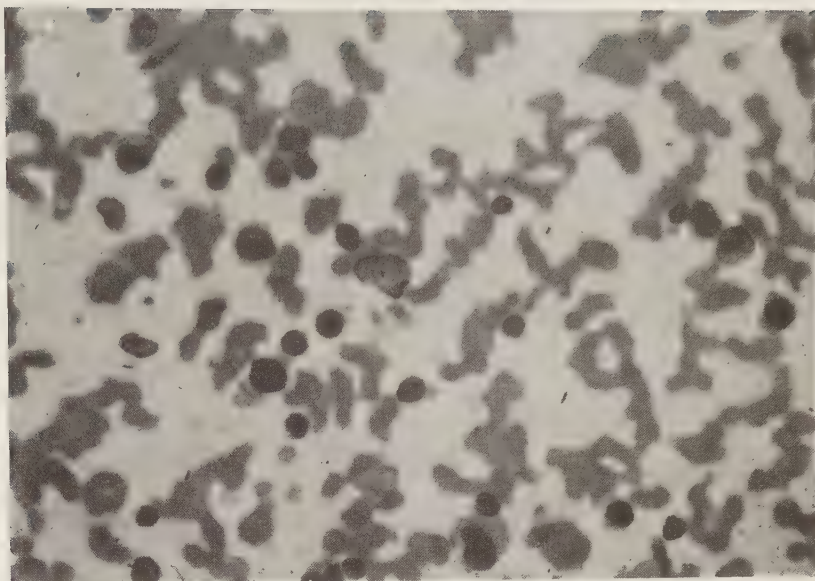
SANG

LAMES
d'IMMUNOFLUORESCENCE
(réalisées à
l'Hôpital St-Louis)

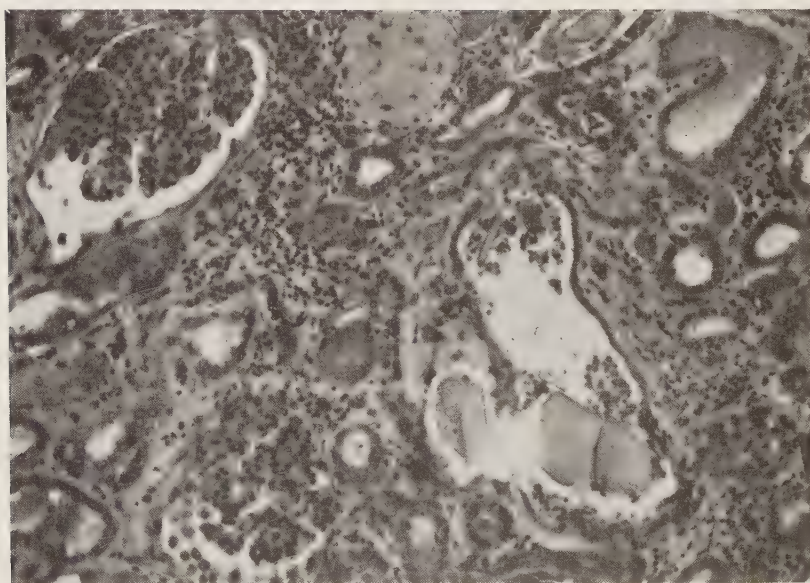


MOELLE

Lame de moelle
(de Madame P..)



Coupe de rein



ELECTROPHORESES DE

Madame P... Alice

ANNEES	1960	1960	1960	1960	1960	1961	1962	1963	1963	1966	1967	1968	1968
MOIS	1er FEVRIER	22 FEVRIER	25 FEVRIER	3 MARS	26 OCTOBRE	JANVIER	25 JANVIER	11 DECEMBRE	11 JUILLET	8 MARS	JANVIER	AVRIL	
PROTIDES T.	85 g/l.	74 g/l.	84,5g/l.	72 g/l.	80 g/l	78 g/l.	85 g/l.	85 g/l.	86 g/l.	78 g/l.	78 g/l.	70 g/l.	
ALBUMINE	53%	44%	45%	47%	42%	39%	38%	37%	36%	34,3%	45,7g/l	23,3g/l.	
GLOBULINES	alpha 1	1,5%	3%	2%	4%	3%	4%	4%	5%	5%	4%	1,6 g/l	2,4 g/l.
	alpha 2	6,5%	1,5%	8%	8,5%	10%	10%	15%	11%	8%	7,25%	6,1 g/l	2,8 g/l.
	béta	4%	7,5%	8%	10,5%	8,5%	8%	9%	10%	8%	5,95%		8,7 g/l
	gamma	35%	40,5%	37%	30%	40%	39%	34%	37%	43%	26,5%	28,8 g/l	32,8 g/l

B I B L I O G R A P H I E

- BANKMANN H.N. et coll. Les anuries spontanées du myélôme multiple.
LA PRESSE MED., 1963, 71, 2735.
- BEAUMONT J.L. Activité spécifique des M protéines.
Vers un nouveau critère de classification
des myélômes et des macroglobulinémies.
REV.Fse.ET.CLIN.BIOL., 1967, 12, 319-321,
avril.
- BEAUMONT J.L. Une gamma-A globuline de myélôme douée
d'une activité spécifique antilipopro-
téine. L'autoanticorps anti-Pg.
CR. ACAD. SCIENCES (CD), 1966, 263,
2046-2049, décembre.
- BEAUMONT J.L. L'autoanticorps antilipoprotéine (anti Pg
du gamma-A myélôme avec hyperlipidémie.
Méthode d'isolement et de purification
à partir de complexes circulants.
ANN.BIOL.CLIN., 25, 655-675, mai-juin 1966.
- BETUEL H. Etudes statistiques de quelques aspects
des dysprotéinémies.
THESE LYON, 1964, N° 149.
- BOFFA G. et coll. Contribution à l'étude des relations
entre les chaînes des protéines Ig G et
celles de la protéine de Bence-Jones.
TRANSFUSION (Paris), 10, 169-181, 1967.
- BOREL J.M. Le dépistage des dysglobulinémies.
REV.Fse.PHARM., 2, (8), 27-40, 1968.
- BOUSSER J. Hématologie : dysprotéinémies.
GAZ.MED.FRANC., 73, (24), 258-266, 1964.
- BUREAU Y. et coll. Macroglobulinémie au cours d'une maladie
de Kahler.
PRESSE MED., 76, (20), 961-964, 1968.
- CARBONE P.P. et coll. Une étude de la corrélation entre la
survie et les diverses manifestations
cliniques de la présence d'une protéine
anormale chez 112 malades.
AMER. J. MED., 1967, 42, 937-948.

- CAUCHIE C. et coll. Les manifestations rénales du myélôme.
J. UROL. NEPHROL., 1962, 68, 41.
- DUGOIS P. et coll. Manifestations anatomo-cliniques de l'amylose au cours des plasmocytoses malignes.
J. MED. LYON, 46, 2205-2215, décembre 1964.
- FUNCK-BRENTANO J.L. Le rein myélomateux.
REV. PRAT., 1959, 9, 1765.
- GABRIEL S. Myélôme multiple se présentant comme une infiltration pulmonaire. A propos d'un cas.
DIS. CHEST, 47, 123-126, janvier 1965.
(en anglais).
- GROUCHY J. et coll. Selective endoreduplication of a supernumerary chromosome in a case of multiple myeloma.
ANN. GENET. (Paris), 10, 43-45, mars 1967.
(en français).
- LAGRUE G. et coll. Les paraprotéinuries dans le cadre de la maladie de Kahler.
REV. PRAT., 16, (30), 3978, 1966.
- LINSTROM F.D. et coll. Urinary light-chain excretion in myeloma and other disorders. An evaluation of the Bence-Jones test.
J. LAB. CLIN. MED., 71, 812-825, mai 1968.
- MERKLEN F.P. et coll. L'immunoélectrophorèse dans les dysglobulinémies.
ENTRETIENS DE BICHAT, 1967.
MEDECINE A, 29, 1-67, 241-248.
- OLMER M. et coll. L'insuffisance rénale dans la maladie de Kahler.
SEM. HOP. PARIS, à paraître.
- PANAYOTOPOULOS E. & S. Maladies associées à une protéine myélomateuse.
SOC. MED. HOP. PARIS, 4, 351-357, 1966.
- RUFFIE R. et coll. La néphropathie Kahlérienne : étude anatomo-clinique.
LA CLINIQUE, 59, 39-41, janvier 1964.

- RUFFIE R. et coll. Manifestations rénales de la maladie de Kahler. Etude anatomo-clinique.
REV. RHUMAT., 30, 348-354, juin 1963.
- SELIGMANN M. Les globulines myélomateuses ne sont pas pathognomoniques de la maladie de Kahler.
PRESSE MED., 75, (32), 1631-1632, 1967.
- SELIGMANN M. et coll. Les globulines myélomateuses sont-elles anormales ?
NOUV. REV. Fse. HEMATOL., 7, (5), 765-778, 1967.
- SIEBNER H. Anomalies chromosomiques dans les para-protéïnémies.
Extr. in : REV. PRAT., 20, 2752, 1966.
- WARTER J. et coll. Anuries révélatrices d'une maladie de Kahler.
STRASBOURG MED., 1960, 11, 418.
- WIEDERMANN D. et coll. On a case of Ig D myeloma. (allemand).
SCHWEIZ. MED. WSCHR., 97, 207-210, février 1967.
- ZAWADSKI Z.A. et coll. Dysimmunoglobulinemia in the absence of clinical features of multiple myeloma and macroglobulinemia.
AMER. J. MED., 42, 67-88, janvier 1967.
- DYSGLOBULINEMIES
REV. PRAT., 18, (11), 1643-1732, 1968.

Année 1969

THÈSE

N°

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

par

19-6-69

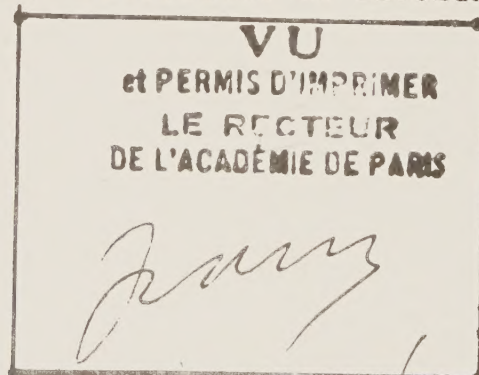
Daniel SCHMIDT né le 18 Avril 1942 à NANCY (54) 47936

Présentée et soutenue publiquement le

1969.

A PROPOS D'UN CAS DE
MALADIE DE KAHLER DE LONGUE DUREE

Président : Max - Fernand JAYLE, Professeur de BIOCHIMIE
MÉDICALE.



Schmidt Daniel

Schmidt

Le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire,
de la Faculté
de Médecine

M-F. JAYLE

